

Michel Hubert-Habart\*  
Bruno Kokel\*

# Tabac et cancers. Acquis et perspectives

## Introduction

A lui seul responsable de plus de 30 % des décès par cancers, le tabac, notamment sous forme de cigarettes, est sans conteste la plus importante des causes connues de cancérisation chez l'Homme. En particulier, il est à l'origine de 90 % des cancers du poumon, ce qui correspond pour la France à environ 15 000 décès par an [1, 2, 3]. En matière de lutte contre les maladies cancéreuses, son élimination de nos habitudes de vie aurait, par conséquent, un impact extrêmement important sur la morbidité et la mortalité par cancers, pour ne mentionner que ce seul effet nocif du tabagisme, et il n'est pas étonnant que la lutte anti-tabac soit devenue l'une des préoccupations prioritaires des organismes de santé dans beaucoup de pays dont la France [4, 5].

Les arguments scientifiques qui incriminent le tabac proviennent de travaux réalisés au cours des cinquante à soixante dernières années. Couvrant des domaines d'appréhension des phénomènes allant de l'étude des molécules à celle des populations, ces travaux font appel à une très grande diversité de moyens conceptuels et méthodologiques modernes.

De nombreuses données épidémiologiques, biologiques et chimiques sont à l'origine de la démonstration et de l'évaluation du pouvoir cancérogène du tabac.

## Données épidémiologiques

Toutes les études épidémiologiques concernant le tabac montrent qu'il existe une relation causale entre l'usage de la cigarette, de la pipe et du cigare et les cancers du poumon, du larynx, de la cavité buccale, de l'œsophage et de la vessie, et une corrélation entre l'usage de la cigarette et les cancers du pancréas et, probablement du col utérin. Ces études montrent, par ailleurs, que le taux de mortalité par cancer du poumon est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour, à la durée de l'habitude tabagique et, dans une certaine mesure, au degré d'inhalation de la fumée.

La majorité des cancers du poumon provoqués par le tabac sont dus, en France, à l'usage de la cigarette. Ainsi, par rapport aux non-fumeurs, les risques de mourir d'un cancer bronchique sont multipliés par 9 pour les fumeurs de cigarettes et seulement par 2,9 et 2,5 pour les fumeurs de cigares et de pipes respectivement [6]. Cependant, en ce qui concerne les cancers de la bouche, du pharynx et de l'œsophage, à quantité égale de tabac fumé, toutes ces catégories de fumeurs encourrent les mêmes risques.

L'emploi du tabac non brûlé, consommé sous forme de chique et de prise, est associé à l'apparition des cancers de la cavité buccale et du pharynx.

Bien que plus difficile à établir, le risque de cancérisation des poumons chez les non-fumeurs exposés à la fumée de cigarette a aussi pu être démontré.

Il a été clairement établi que le tabac n'a pas que des effets cancérogènes sur les fumeurs. En fait, ces derniers ont une espérance de vie plus courte et des problèmes de santé plus fréquents que les non-fumeurs et ceci est d'autant plus vrai que leur consommation est plus grande. Ainsi, le tabac contribue au développement des maladies cardiovasculaires, intensifiant notamment les risques de mort par accidents coronariens et augmente la fréquence des maladies respiratoires comme l'asthme, l'emphysème, la pneumonie, la bronchite chronique, la grippe, etc. Il accroît, par ailleurs, la fréquence des cirrhoses du foie, par ses effets conjugués avec l'alcool, ainsi que celle des ulcères de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum. Il est, en outre, particulièrement nocif pour la santé du fœtus des femmes qui fument pendant la grossesse.

Ces relations entre la consommation de tabac et les multiples problèmes de santé qu'elle provoque ont été démontrées au moyen des méthodes modernes de l'épidémiologie qui a su tirer profit de cette vaste expérience inconsciente d'intoxication vécue par de larges fractions de populations. Les preuves incontestables qu'elles apportent n'en rendent que plus pathétiques les mises en garde plus anciennes, mais isolées, de cliniciens dont les diagnostics laissaient déjà entrevoir les origines tabagiques d'un certain nombre de maladies [7].

Outre la mise en évidence de l'effet cancérogène global du tabac et la détermination des localisations tumorales les plus fréquemment observées à cause de son utilisation, l'ensemble des travaux épidémiologiques concernant la relation tabac-cancers a permis de retrouver la plupart des circonstances qui favorisent la manifestation des effets cancérogènes des composés et des mélanges chimiques. Celles-ci sont habituellement établies chez l'animal, avec lequel on peut faire varier facilement les conditions d'exposition. C'est ainsi qu'il apparaît, dans ce phénomène de cancérisation humaine, une dimension génétique et des interventions exogènes.

## Dimension génétique

A quantité égale de cigarettes consommées, tous les fumeurs ne meurent pas forcément d'un cancer du poumon. Certains ne manifestent aucune pathologie apparente, bien que les capacités physiologiques des fumeurs, respiratoires notamment, soient toujours endommagées. D'autres sont atteints de cancers situés ailleurs qu'aux poumons, d'autres de maladies cardio-vasculaires ou d'emphysème, etc. Cette dispersion des risques est expliquée en partie par les différences observées au niveau de la façon de

fumer, qui est propre à chaque fumeur et qui est caractérisée par la fréquence des "bouffées", le degré d'inhalation de la fumée, etc., et de l'environnement qui peut être à l'origine d'expositions à divers autres cancérigènes et agressions. Tous ces éléments peuvent influencer sur les phénomènes d'initiation, de promotion et de progression tumorales, d'invasions métastatiques, etc. Cependant, sans que l'on connaisse précisément la part de l'acquis génétique qui détermine la tendance des fumeurs à être atteint de tel ou tel cancer ou de toute autre maladie liée au tabagisme, il apparaît déjà très clairement que, dans ces situations d'interactions entre facteurs endogènes et exogènes, les êtres humains sont génétiquement suffisamment hétérogènes pour encourir des risques très dissemblables lorsqu'ils sont exposés à un même cancérigène, en l'occurrence la fumée de tabac [8]. Cette hétérogénéité s'exprime, entre autres, par une abondance interindividuelle plus ou moins grande au niveau des différents tissus, d'enzymes de métabolisation capables de transformer certains composés en leurs métabolites cancérigènes ou d'éliminer ces derniers plus ou moins rapidement.

## Facteurs exogènes

### Aspect quantitatif

Les risques de cancérisation des poumons augmentent avec le nombre de cigarettes fumées, la durée et la précocité de l'habitude. Ils dépendent aussi de la façon de fumer et ils sont d'autant plus grands que les bouffées sont plus fréquentes, que l'inhalation de la fumée est plus profonde, que le temps pendant lequel la cigarette est maintenue à la bouche entre les bouffées est plus grand, etc.

Les personnes qui cessent de fumer bénéficient cependant d'un avantage supérieur à celui que pourrait laisser prévoir la simple proportionnalité entre la durée de l'habitude et le risque d'être atteint de ce type de cancer. Ainsi, par rapport à un non-fumeur, ce risque serait augmenté de 100 pour 100 000 pour un fumeur moyen qui se serait arrêté de fumer pendant une période de 15 ans, après avoir fumé pendant 30 ans. Il serait cinq fois supérieur s'il ne s'était pas arrêté de fumer [9]. Cette constatation est tout à fait encourageante pour les fumeurs qui décident de cesser de fumer. Elle donne, en outre, quelques indications sur les mécanismes de la cancérogenèse tabagique en suggérant que l'effet cancérigène dominant de la fumée de cigarette serait plutôt un effet promoteur qu'un effet initiateur. C'est-à-dire que certains constituants non cancérigènes (promoteurs) interviendraient de façon prépondérante en intensifiant, à la longue, les effets cancérigènes de composés présents dans les fumées tabagiques (initiateurs) mais en quantités trop faibles pour provoquer, à eux seuls, une transformation tumorale.

L'hypothèse selon laquelle la cancérisation des poumons par la fumée de cigarette serait essentiellement génétique et que l'habitude de fumer ne serait qu'un facteur d'accompagnement fortuit, sorte de trait psychologique étranger à toute prédisposition génétique, ne résiste pas au fait que l'on constate réellement une diminution de la fréquence des cancers du poumon chez les fumeurs qui s'arrêtent de fumer mais qui conservent bien entendu leurs caractéristiques génétiques. De même, le taux de cancérisation des poumons, plus faible chez ceux qui fument des cigarettes dont la fumée est plus pauvre en goudron, souligne l'importance de ce facteur exogène même si, par ailleurs, une prédisposition génétique y rend plus sensibles certains fumeurs.

### Aspect qualitatif

A quantité égale de tabac consommé, les fumeurs de cigarettes sont plus exposés à la cancérisation des poumons que ceux qui ne fument que la pipe ou le cigare. Cette différence est due, essentiellement, au fait que ces derniers inhalent moins de fumée que les premiers. Ce constat a parfois conduit les fumeurs de cigarettes à ne plus fumer que la pipe ou le cigare. Il a malheu-

reusement été montré que les fumeurs de cigarettes qui se mettent à fumer la pipe ou le cigare, ont, en général, tendance à conserver leurs habitudes en ce qui concerne l'inhalation de la fumée. Par contre, il semble bien qu'à nombre égal de cigarettes fumées, les fumeurs habitués de longue date à fumer et la cigarette et la pipe encourent moins de risques que ceux qui ne fument que des cigarettes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait, précisément, que ces derniers inhalent plus intensément la fumée que les autres [10].

Le risque de cancérisation des poumons est proportionnel à la quantité globale de "goudron" produite par la combustion des cigarettes. Cette relation, bien établie par expérimentation sur animaux de laboratoire, est désormais vérifiable chez l'homme. La sélection des tabacs, de nouvelles techniques de fabrication et de conditionnement, l'emploi de filtres, l'augmentation de la porosité du papier, etc. ont permis d'offrir aux consommateurs des cigarettes allégées en goudron. Le succès de celles-ci, dans certains pays, se traduit par une diminution de la cancérisation des poumons qui est, compte tenu du recul, déjà observable. Il est clair, par exemple, que les cancers du poumon sont moins fréquents chez les fumeurs de cigarettes à filtre que chez ceux qui fument des cigarettes sans filtre. En réalité, le filtre intervient moins comme un moyen de retenir sélectivement les produits nocifs de la fumée, que comme un moyen de diminuer globalement la fraction solide du condensat de la fumée aspirée.

A quantité égale de cigarettes fumées, la fréquence des cancers du poumon est environ deux fois plus élevée chez les fumeurs de tabac brun que chez les fumeurs de tabac blond, bien que les rendements en goudrons de ces deux types de tabacs soient comparables [11]. En fait, la différence viendrait de ce que les goudrons de tabac brun contiennent plus de phénols et d'acides organiques que les autres. Les actions irritantes, promotrices et/ou cocancérigènes de ces catégories de composés pourraient rendre compte de l'effet cancérigène plus accentué des goudrons de tabac brun, lequel a d'ailleurs été observé expérimentalement sur animaux de laboratoire.

### Temps de latence

Les pathologies cancéreuses dues au tabac n'apparaissent généralement chez l'Homme que lorsque l'habitude de fumer a déjà duré plusieurs décades. Ainsi, l'augmentation de la fréquence des cancers du poumon, qui est actuellement constatée dans certains pays, correspond à l'accroissement de leur consommation en cigarettes au cours des années cinquante. C'est le cas, par exemple, de certains états de l'Amérique du Nord où la mortalité par cancer du poumon chez les femmes est devenue plus élevée que celle par cancer du sein, situation qui correspond en fait, à l'accroissement de leur consommation de cigarettes après la seconde guerre mondiale [12]. Pour la même raison, on doit s'attendre à une très forte augmentation du nombre des cancers du poumon dans les pays en voie de développement où la vente de cigarettes riches en goudron s'est intensifiée du fait de l'absence de réglementation concernant la prévention et la protection en santé publique [13].

### Synergie et cancers

Des effets de synergie entre les actions cancérigènes de la fumée de tabac et d'autres composés ont pu être clairement établis. Le cas des effets conjugués de l'amiante et de la fumée de cigarette, qui augmentent notablement les risques de cancérisation des poumons, et celui de l'alcool et du tabac, concernant les risques de cancérisation de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage, sont, à cet égard, tout à fait significatifs.

Ainsi, par rapport à une population témoin constituée de non-fumeurs non exposés à l'amiante, les risques de cancérisation des poumons, encourus par les non-fumeurs exposés à l'amiante sont multipliés par 5 alors que ces risques sont multipliés par 50 pour les fumeurs exposés à l'amiante [14] (tableau I).

TABLEAU I. - Association tabac-amiante.  
Mortalité par cancer bronchique [14].

	Taux <sup>1</sup>	Excès	RR <sup>2</sup>
Non-fumeurs non exposés à l'amiante	11		1
Non-fumeurs exposés à l'amiante	58	47	5
Fumeurs non exposés à l'amiante	123	112	11
Fumeurs exposés à l'amiante	601	590	53

<sup>1</sup> Taux standardisés par 100 000.

<sup>2</sup> RR : risques relatifs.

En ce qui concerne la synergie tabac-alcool, par rapport à une population témoin constituée de personnes fumant moins de 10 cigarettes par jour et consommant journalièrement 1/2 litre de vin ordinaire, soit environ 40 g d'alcool, les risques de cancérisation de l'œsophage encourus par des personnes qui doublent leur consommation de cigarettes sans augmenter celle d'alcool sont multipliés par 5. Ces risques sont multipliés par 44 si ces personnes doublent simultanément leur consommation journalière d'alcool et de cigarettes [15] (tableau II).

TABLEAU II. - Relation tabac-alcool : risque relatif de développer un cancer de l'œsophage, selon la consommation de tabac et d'alcool [15].

Consommation moyenne par jour		risque relatif
alcool pur en grammes (*)	cigarettes	
40	moins de 10	1,0
	10 à 20	3,4
	plus de 20	5,1
80	moins de 10	7,3
	10 à 20	8,4
	plus de 20	12,3
plus de 80	moins de 10	18,0
	10 à 20	19,9
	plus de 20	44,4

(\*) 40 g d'alcool pur correspondent à environ 500 mL de vin ordinaire, 800 mL de bière, 200 mL d'apéritif, 100 mL de pastis, de cognac, de calvados, de whisky, de gin, etc.

Un effet synergique de cancérisation des poumons est aussi observé chez les fumeurs qui travaillent dans des mines d'uranium et sont, par conséquent, exposés simultanément aux rayonnements du radon et de ses produits de filiation radioactifs [16].

Les effets conjugués de cancérogènes d'origines différentes ne sont pas toujours aussi nettement perçus que dans les cas du tabac, de l'amiante, de l'alcool et du radon. Il est probable, cependant, qu'ils jouent un rôle déterminant dans l'étiologie des cancers chez l'Homme [17].

L'action cancérogène du tabac non brûlé, consommé sous forme de prise et de chique, a également été démontrée, tant sur la base d'observations cliniques isolées que sur celle d'études épidémiologiques de portée plus générale [18]. En Inde, par exemple, où la coutume qui consiste à mâcher des mélanges constitués entre autre de tabac est très répandue, les cancers de la bouche représentent 40 % de tous les cancers. En réalité, depuis l'observation, il y a un peu plus de deux cents ans, que le cancer des narines était anormalement fréquent chez les priseurs, la relation qui existe entre les cancers de la cavité orale et l'usage du tabac non brûlé a été maintes fois confirmée.

## Données biologiques

Un certain nombre de caractéristiques biologiques, signes indicatifs de potentialités mutagènes et cancérogènes comme, par exemple, la présence d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes sanguins, l'action mutagène des urines et l'élévation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes et les cellules de la moelle osseuse, ont été observées chez les fumeurs de cigarettes, de cigares et de pipes. Il a été souligné, par ailleurs, que l'apparition d'échanges de chromatides sœurs dans les cellules somatiques des fumeurs de cigarettes est d'autant plus marquée que la consommation de ces derniers est plus importante et que la teneur en goudrons du tabac fumé est plus grande. Ces phénomènes traduisent la présence, dans les tissus et les fluides des fumeurs, d'un taux de substances mitogènes, mutagènes et/ou clastogènes, plus grand que dans ceux des non-fumeurs, et suggèrent la mise en place chez les premiers, d'un état favorable au déclenchement et au développement progressif de pathologies tumorales.

D'autres effets physiologiques de la fumée de cigarette sont susceptibles de favoriser l'apparition de maladies cancéreuses. Ce sont entre autres :

- l'inhibition de l'activité mucociliaire de l'appareil respiratoire qui assure normalement le rejet des matières particulaires et l'absorption de constituants de la phase gazeuse. En fait, certaines substances irritantes et toxiques de la fumée ont pour effet de gêner les battements des cils de la muqueuse respiratoire qui sont ainsi ralentis ou arrêtés chez les grands fumeurs,
- l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium alvéolaire,
- les changements structuraux et fonctionnels des macrophages alvéolaires,
- l'atteinte des défenses immunitaires.

### Inhalation

Le degré d'inhalation de la fumée de tabac peut être apprécié objectivement par dosage, dans le sang, la salive ou l'urine, de marqueurs tels que la nicotine et son métabolite principal la cotinine, la carboxyhémoglobine, comme indicateur d'absorption d'oxyde de carbone, et les thiocyanates comme témoins d'exposition à l'acide cyanhydrique. Ainsi, par exemple :

- les dosages de carboxyhémoglobine, qui permettent d'apprécier les quantités d'oxyde de carbone absorbées par les fumeurs, ont conduit à la conclusion que, à quantité égale de tabac consommé, les fumeurs de pipes et de cigares inhalent généralement moins de fumée et par conséquent moins d'oxyde de carbone que les fumeurs de cigarettes ;
- les taux moyens de nicotine et de cotinine dans les urines, la salive et le plasma des fumeurs passifs, c'est-à-dire des non-fumeurs exposés à la fumée de tabac, sont de l'ordre de 0,1 à 1,0 % de ceux qui sont généralement observés chez les fumeurs.

Le dosage de ces marqueurs a permis, aussi, de démontrer que les fumeurs habitués aux cigarettes riches en goudron et en nicotine qui se mettent à fumer des cigarettes dites "allégées", c'est-à-dire moins riches en goudron et en nicotine, ou des cigarettes munies d'un filtre, ont tendance, par un processus automatique de "compensation", à inhaler davantage la fumée. Ainsi, sans toutefois atteindre le même degré d'exposition qu'auparavant, ces fumeurs ne bénéficient pas totalement des diminutions de concentrations en composés toxiques de ces cigarettes allégées. Ce fait est particulièrement évident en ce qui concerne l'absorption d'oxyde de carbone qui peut être évaluée par dosage de la carboxyhémoglobine [19, 20].

Le degré d'inhalation de la fumée dépend essentiellement de la dépendance du fumeur à la nicotine. Il est conditionné par divers facteurs tels que le pH de la fumée et le type de tabac utilisé. En effet, la nicotine est plus facilement absorbée par les muqueuses à pH alcalin qu'à pH acide. Elle pénètre donc plus facilement ces dernières lorsqu'elle est véhiculée par la fumée provenant de la combustion de tabac brun qui est plus alcalin que le tabac blond. Généralement, les fumeurs de tabac blond inhalent plus la fumée que les fumeurs de tabac brun, mais d'autres paramètres comme

le tassage du tabac, la richesse de ce dernier en nicotine et en goudrons, la ventilation, la présence ou non de filtres sur les cigarettes, la façon de fumer, etc. interviennent aussi sur le degré d'inhalation.

### Capacités métabolisantes

Les capacités individuelles des fumeurs et des non-fumeurs à métaboliser certains composés, parmi lesquels des constituants de la fumée de cigarette, ont été comparées. Ainsi, par rapport aux fumeurs sains, les fumeurs atteints d'un cancer du poumon métabolisent plus facilement et plus intensément la débrisoquine (*schéma 1*) qui est un médicament utilisé contre l'hypertension. Ces différences, qui correspondent à des acquis génétiques et qui se manifestent par une production enzymatique spécifique plus ou moins importante, montrent qu'une susceptibilité génétique plus grande à la cancérisation des poumons semble bien intervenir [21, 22, 23].

De même, des niveaux plus importants d'arylhydroxylase, qui est l'une des oxydases monofonctionnelles des microsomes, sont plus fréquemment observés chez les fumeurs atteints d'un cancer du poumon que chez les autres fumeurs.

Après ingestion de nitrate et de proline (*schéma 1*), les urines de fumeurs contiennent des taux de N-nitrosoproline plus élevés que celles des non-fumeurs. Ceci signifie que la capacité des fumeurs à former des nitrosamines, à partir des amines, nitrates et nitrites absorbés via la fumée de tabac et l'alimentation, est plus grande que celle des non-fumeurs, et qu'ils sont, par conséquent, plus exposés que ces derniers à ce type de cancérogènes néoformés dont les effets s'ajoutent à ceux des nitrosamines déjà présentes dans le tabac.

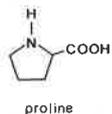
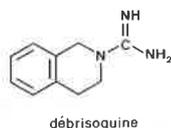


SCHÉMA 1. -

Il est difficile, actuellement, d'apprécier dans le détail le jeu des interactions entre ce déterminisme génétique, que certains types d'excès de capacités métabolisantes permettent de singulariser, et l'un des facteurs étiologiques majeurs du cancer des poumons qu'est la fumée de cigarette. Cependant, la possibilité de définir des groupes à risques aggravés, que de telles études permettent d'envisager, devrait faciliter la focalisation des efforts de prévention vers ceux qui sont le plus menacés. Il est bien entendu, cependant, que la meilleure des préventions reste encore l'élimination des habitudes tabagiques.

### Expériences biologiques chez l'animal

L'un des obstacles majeurs à surmonter, lorsqu'on passe de l'Homme à l'animal de laboratoire pour étudier le phénomène de cancérisation par le tabac et ses produits de combustion, est que les animaux ne fument pas volontairement et qu'il faut les maintenir dans des atmosphères saturées en fumée de tabac. Cette situation ne reproduit qu'imparfaitement les conditions d'exposition des fumeurs. De plus, les rongeurs respirent par le nez, et leur appareil respiratoire est différent de celui de l'Homme, ce qui change le profil d'introduction et de répartition des composants de la fumée par rapport à ce qui se passe réellement chez les fumeurs actifs ou passifs.

En dépit de ces difficultés, de nombreuses expériences par inhalation de fumées ou de leurs fractions, par injection ou par badiage avec des extraits tabagiques, ont été réalisées chez la souris, le rat, le hamster, le lapin, le chien, etc. Il a ainsi été montré que :

- la fumée de cigarette provoque la formation de tumeurs bénignes et malignes du larynx chez le hamster doré syrien et des tumeurs du poumon chez le rat et la souris,

- la phase gazeuse de la fumée de cigarette induit la formation de tumeurs épithéliales bénignes (adénomes) et des cancers du poumon (adénocarcinomes) chez la souris,

- la phase particulaire de la fumée de cigarette, de cigare et de pipe provoque la cancérisation de la peau chez la souris et le lapin, du tissu conjonctif chez le rat et de l'épithélium cervical chez la souris.

Ces évaluations expérimentales ont permis de comparer les effets tumorigènes des produits de fractionnement de la fumée de tabac et, progressivement, de déterminer, parmi les familles chimiques et les molécules qui la composent, celles qui sont responsables de son action cancérogène et même de préciser le rôle de chacune de celles-ci comme initiateur et/ou promoteur et/ou cocancérogène dans le processus de cancérisation. C'est sur la base d'études de ce type, réalisées systématiquement, qu'il a été démontré que les effets cancérogènes de la fumée de tabac sont dus, essentiellement, à sa fraction particulaire [24].

Ceci a eu pour conséquence logique la fabrication et la mise sur le marché, de cigarettes dites légères, c'est-à-dire produisant des fumées appauvries en goudron et en nicotine et, donc, supposées être moins nocives pour les fumeurs. Cette initiative n'est cependant pas sans créer des difficultés. En effet, les cigarettes appauvries en goudron et en nicotine conduisent, le plus souvent, les utilisateurs à inhaler davantage de fumée et, si la diminution du pouvoir cancérogène de cette dernière, telle qu'elle est constatée par les essais biologiques au laboratoire, est une indication intéressante, elle ne garantit pas qu'une diminution identique pourra aussi être obtenue chez les fumeurs. Par ailleurs, la seule diminution du pouvoir cancérogène de la fumée ne prend pas en compte toutes les autres pathologies qu'elle crée ou favorise.

Le pouvoir cancérogène des tabacs non brûlés utilisés sous forme de prise et de chique, et celui de leurs sous-fractions, a aussi été étudié et évalué par des expériences sur animaux de laboratoire. Bien qu'aucune de ces études n'ait donné de résultat aussi net que les études correspondantes réalisées sur la fumée de cigarette et ses constituants, les observations faites à propos des propriétés clastogènes et mutagènes de ces tabacs correspondent bien aux données épidémiologiques et aux analyses chimiques qui prouvent leur caractère cancérogène.

Comme chez l'Homme, un certain nombre d'effets biologiques réversibles, dont les effets cancérogènes liés aux propriétés toxiques de la fumée de tabac, ont été observés chez les animaux de laboratoire. Les plus caractéristiques de ces effets sont, entre autres :

- la décroissance du taux de prise de poids,
- l'augmentation du taux sanguin de carboxyhémoglobine,
- les variations dans la composition enzymatique du tissu pulmonaire,
- l'accroissement du nombre de macrophages et de cellules polymorphonucléaires,
- l'altération des fonctions pulmonaires,
- l'augmentation de l'hyperplasie épithéliale des bronchioles, des alvéoles, du larynx et de la trachée,
- l'apparition d'emphysème et de fibrose des tissus pulmonaires chez le chien,
- la perturbation du système reproductif,
- la diminution des défenses immunitaires,
- etc.

### Transformation cellulaire

L'évaluation du pouvoir cancérogène des composés chimiques est classiquement effectuée par expérimentation sur des animaux de laboratoire qui sont comparés à des animaux témoins, c'est-à-dire des animaux qui n'ont pas été traités par les substances à tester. Une alternative consiste à utiliser des cellules en culture. On montre, éventuellement, que les cellules qui ont été en contact avec la substance à étudier sont devenues cancéreuses par mise

en évidence, après comparaison avec des cellules de référence, de changements intervenus dans leurs aspects morphologiques, caryotypiques, etc., changements qui sont caractéristiques de la transformation maligne. Celle-ci peut être confirmée par greffe chez l'animal syngénique où ces cellules provoqueront la formation d'une tumeur maligne alors que les cellules témoins seront sans effet.

Les études sur cellules en culture des produits tabagiques ont montré que le condensat de la fumée de tabac induit la transformation de cellules humaines, de rats, de souris, de hamsters, etc., et que les goudrons correspondants ou les fractions de goudrons, utilisés tels quels ou en combinaison avec des cancérigènes connus ou des extraits de tabac, rendent ces cellules capables de provoquer, lorsqu'elles sont greffées chez l'animal, la formation de tumeurs malignes. Par ailleurs, des hamsters exposés, pendant leur gestation, à des condensats de fumée de cigarettes produisent des fœtus dont les cellules sont plus sensibles à la transformation maligne spontanée *in vitro* que les cellules témoins, ce qui suggère la possibilité d'effets cancérigènes transplacentaires des produits tabagiques [25].

### Activité mutagène

Compte tenu de ce qui est actuellement connu, d'un point de vue clinique et expérimental, le processus de cancérisation serait une succession d'étapes appelées initiation, promotion, progression, développement tumoral et invasion métastatique.

L'initiation est la première étape de la cancérisation d'un organisme, d'un tissu ou d'une cellule. Elle serait provoquée par contact de ces derniers avec un cancérigène et se traduirait par un changement transmissible dans leurs capacités d'expressions phénotypiques. On peut d'ailleurs caractériser l'existence de cette étape, en montrant que l'ADN de cellules exposées à un cancérigène chimique, par exemple, est substitué par ce cancérigène ou ses métabolites.

La prolifération de la cellule "initiée", c'est-à-dire de la cellule contenant l'ADN altéré chimiquement, conduirait à un clone constitué de cellules susceptibles de franchir une succession d'événements rares et aléatoires qui transformeraient certaines d'entre elles en cellules cancéreuses. Entre l'état initial et l'état cancéreux interviennent au moins deux autres étapes appelées "promotion" et "progression", où des facteurs chimiques exogènes peuvent aussi jouer un rôle déterminant. On ne connaît pas très bien ce qui se passe lors de ces deux étapes, si ce n'est qu'elles sont favorisées par des événements biologiques tels que l'accélération de la division cellulaire, l'inhibition ou l'activation de certains systèmes enzymatiques, etc., souvent déclenchés par l'intervention de composés, ou de mélanges connus sous le nom de "promoteurs", "cocancérigènes", "agents de différenciation", etc. Cette évolution de la cellule, depuis l'initiation jusqu'à la cancérisation, se traduit, entre autres, par une accumulation de mutations en particulier au niveau des oncogènes et des antioncogènes ou gènes suppresseurs.

Ce que l'on connaît le mieux, actuellement, c'est l'initiation, phénomène qui est interprété à partir de l'idée, très bien documentée d'un point de vue expérimental, qu'une altération, directe ou indirecte, du matériel génétique que constitue l'ADN est indispensable à son déclenchement. D'un point de vue chimique, cela nécessite que les composés dits cancérigènes, ou leurs métabolites soient des réactifs électrophiles capables de se fixer sur les sites nucléophiles de l'ADN cellulaire par liaison covalente. Une multitude de travaux rendent parfaitement compte de ce phénomène et, pour beaucoup de cancérigènes chimiques, on connaît maintenant la nature de ces métabolites actifs et les caractéristiques de leur fixation sur les acides nucléiques tels que : sites, intensité et durée, etc. On commence même à savoir distinguer parmi ces substitutions celles qui, en raison de leur localisation, seraient à l'origine du phénomène de cancérisation.

### Mutagenèse, cancérogenèse et métabolisation

Le mécanisme de cette première étape ou initiation focalise d'emblée l'attention sur les activités mutagènes et, d'une façon

plus générale, sur la capacité de modifier le contenu du message génétique que nécessite l'amorce de la cancérisation. L'idée que toute substance cancérigène doit être mutagène s'est donc imposée progressivement et, plutôt que de rechercher a priori ses éventuelles propriétés cancérigènes en essayant d'obtenir des tumeurs chez les animaux, ce qui est long et coûteux, il s'est avéré plus simple et plus rapide d'en évaluer, dans un premier temps, les "capacités initiatrices" par la recherche de propriétés mutagènes. A cet effet, plus d'une centaine de techniques sont actuellement disponibles. Elles reposent sur l'évaluation du taux d'apparition ou de disparition d'un marqueur génétique dans des cultures de cellules procaryotes et eucaryotes simples ou de cellules de rongeurs.

Les mesures rapides des propriétés mutagènes ne reflètent cependant pas fidèlement la situation des composés dans leurs relations avec un organisme de mammifère. En effet, les cellules isolées n'ont pas, entre autres, le même pouvoir de métabolisation vis-à-vis des composés exogènes que les cellules des mammifères *in situ*. Ce handicap est généralement compensé par addition, aux milieux de culture utilisés, de systèmes enzymatiques qui peuvent être fournis par des extraits de foie ou par des couches nourricières de cellules. Cependant, ces enzymes métabolisent les composés étudiés selon des équilibres et une répartition qui diffèrent de ceux qui existent chez l'Homme. Il faut aussi garder présent à l'esprit le fait que la complexité et l'organisation du matériel génétique dans les cellules de mammifères sont très différentes de celles des cellules des êtres biologiques plus rudimentaires. C'est le cas, en particulier, pour les possibilités de réparation enzymatique de l'ADN modifié.

Malgré ces réserves, dont il convient de tenir compte lors de l'interprétation des phénomènes de mutagenèse chez l'Homme, l'emploi systématique de ces techniques permet actuellement de définir rapidement, pour des systèmes donnés, les capacités mutagènes d'un composé et de faire un tri entre les substances qui sont mutagènes et celles qui ne le sont pas.

### Test de Ames

L'étude systématique des propriétés mutagènes de la fumée de tabac et de ses fractions par le test de Ames, qui consiste à utiliser des souches de *Salmonella typhimurium* hypersensibles aux mutagènes, est particulièrement instructive. Ce test permet d'apprécier rapidement et facilement les propriétés génotoxiques d'un composé et de donner une idée approximative de ses potentialités cancérigènes.

En ce qui concerne les produits tabagiques, le test de Ames a montré que :

- la fumée de tabac, comme ses constituants particuliers isolés par filtration de l'air ambiant de salles enfumées, sont mutagènes, en particulier chez *Salmonella typhimurium* TA 1538 et TA 98, en présence de systèmes métabolisants ;
- dans les mêmes conditions expérimentales, sauf pour les condensats de fumée provenant de cigarettes surchargées en nitrates, qui ne nécessitent pas la présence d'enzymes de métabolisation pour manifester leurs propriétés mutagènes, tous les condensats de fumée de tabac sont mutagènes ;
- l'action mutagène des condensats de fumée provient essentiellement des fractions basiques. Celle de la fraction acide est plus faible, tandis que celle de la fraction neutre est pratiquement nulle ;
- à poids égal, des condensats de fumée d'origines différentes ont le même pouvoir mutagène, quelle que soit la teneur en goudron des fumées correspondantes ;
- à poids égal de condensats de fumée, le pouvoir mutagène chez *Salmonella typhimurium* diminue lorsqu'on passe du cigare, à la cigarette et à la pipe ;
- les fractions de condensats de fumée de cigarette les plus mutagènes chez *Salmonella typhimurium* ne sont pas les plus cancérigènes de la peau chez la souris, mais sont les plus actives dans les expériences de transformation de cellules de mammifères en culture ;

- les extraits de particules recueillies sur filtre et provenant de locaux dont l'atmosphère est surchargée en fumée de cigarettes sont plus mutagènes que les extraits correspondants provenant de l'air urbain ou de locaux chauffés par un feu de cheminée.

Il a été souligné, d'autre part, que ni le benzo(a)pyrène, ni les dérivés N-nitrosés présents dans les condensats de fumée de tabac ne pouvaient, à eux seuls, rendre compte des actions mutagènes de ces condensats. La quantité totale d'azote contenu dans les protéines et dans les dérivés azotés solubles y est, par contre, corrélée. Il est vraisemblable que l'action mutagène enregistrée pour les condensats de cigarette est liée plus particulièrement à la pyrolyse des acides aminés et des protéines dont on sait qu'elle conduit à des dérivés très fortement mutagènes [26], et que l'action cancérigène serait essentiellement due à d'autres agents.

#### Autres tests

En dehors de la mesure d'effets mutagènes déterminés, il existe d'autres moyens de caractériser des changements de structure de l'ADN causés par des agents exogènes. Parmi ceux-ci, hormis l'observation directe de cassures chromosomiques, les plus couramment utilisés sont l'induction d'échanges de chromatides sœurs et la formation de micronoyaux. L'induction d'échanges de chromatides sœurs est l'indication d'événements survenant dans l'ADN plutôt qu'un indice d'effets mutagènes subits par celui-ci. La formation de micronoyaux, quant à lui, révèle qu'il y a cassures chromosomiques mais ne donne pas la possibilité de détecter ces dernières dans leur totalité.

Pour ce qui est du tabac et de ses produits de combustion, des effets cytogénétiques, autres que ceux mis en évidence par le test de Ames, ont été observés [27]. Ainsi :

- la fumée de cigarette induit des recombinaisons mitotiques et des mutations génétiques chez la levure. La phase gazeuse de la fumée de cigarette, également active sur la levure, augmente l'échange de chromatides sœurs dans les cellules de la moelle osseuse de rongeur ;
- les condensats de fumées sont mutagènes chez les bactéries. Ils sont responsables de mutations, d'échanges de chromatides sœurs et de transformations *in vitro* dans les cellules de rongeurs, des mutations et des échanges de chromatides sœurs observés dans des cultures de cellules de mammifères, et de mutations létales récessives liées aux chromosomes sexuels chez la drosophile ;
- la fumée de cigarette et des extraits du matériel particulaire, récupérée sur filtres dans des salles contenant de la fumée de cigarette, sont mutagènes chez les bactéries. Ces extraits provoquent aussi des échanges de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster chinois en culture ;
- l'urine de rat et de babouin exposés à la fumée de cigarette est mutagène chez les bactéries ;
- les capacités de réparation de l'ADN de cellules de souris et de lymphocytes humains, exposés *in vitro* à la fumée de cigarette, sont notablement diminuées ;
- le liquide amniotique des femmes qui fument pendant la grossesse est plus mutagène que celui des femmes qui ne fument pas ;
- des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et l'induction de micronoyaux ont été observés dans les lymphocytes du sang périphérique des fumeurs.

#### Tabac non brûlé et effets cytogénétiques

Le tabac non brûlé produit aussi des effets cytogénétiques. Ainsi, par exemple, les extraits de tabac à priser et à mâcher sont mutagènes sur certaines souches de bactéries et de levures, transforment des cellules animales et humaines en culture et provoquent la formation de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse chez la souris et des échanges de chromatides sœurs des lymphocytes humains en culture.

La mise en évidence des effets génotoxiques des tabacs à mâcher et à priser ou de leurs extraits recoupe de façon convaincante, ce qui est clairement établi par ailleurs, à savoir, la grande fré-

quence des cancers de la bouche dans les pays où l'usage de ces tabacs est le plus répandu et la présence, dans ces derniers, de nitrosamines spécifiques cancérigènes.

#### Dérèglements biochimiques

Des désordres biochimiques causés par la fumée de cigarette et qui peuvent être à l'origine des changements fonctionnels liés aux pathologies tabagiques ont été relevés chez l'animal et chez l'Homme. Ainsi, dans le tissu pulmonaire d'animaux exposés à la fumée de cigarette, on observe en particulier :

- une augmentation de la synthèse d'ADN, du taux de guanosine monophosphate cyclique (GMP cyclique) et du métabolisme du glucose ;
- une diminution de l'intensité de métabolisation de la prostaglandine E2 ;
- un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique qui se manifeste par un excès de thromboxane et un défaut de prostaglandine G2 ou prostacycline.

La fumée de cigarette est une source majeure d'oxydants et de radicaux libres. Elle induit des changements dans l'activité des monooxygénases microsomiales dépendantes du cytochrome P-450 et des enzymes qui leur sont associées, intensifiant ainsi les différences déjà existantes qui correspondent aux acquis génétiques et qui varient d'un individu à l'autre. Ces effets conduisent à des modifications du métabolisme de certains cancérigènes dont le taux de fixation sur les macromolécules cellulaires peut ainsi s'accroître. Il a été montré, par ailleurs, que la réparation de l'ADN est inhibée chez la souris traitée par la fumée de cigarette.

La plupart de ces changements ont aussi été observés chez les fumeurs et les personnes exposées à la fumée de tabac.

#### Altération de l'ADN chez l'Homme

La cancérisation implique que le matériel génétique ait été modifié au niveau moléculaire. Ceci est maintenant observable directement sur le matériel cellulaire des tissus, en particulier par la technique de postmarquage au <sup>32</sup>P. Cette méthode permet, à partir de quantité d'ADN de l'ordre de 10 microgrammes, de détecter quantitativement des adduits aromatiques et/ou volumineux, avec une sensibilité pouvant atteindre 1 adduit pour dix milliards de nucléotides ce qui correspond à environ 1 molécule par cellule [28].

Grâce à ces moyens d'analyse particulièrement efficaces, une relation entre le degré de fixation *in vivo* des composants du tabac sur l'ADN des tissus humains et la quantité de tabac fumé a pu être établie. On sait notamment que :

- la quantité d'adduits formés sur l'ADN des tissus pulmonaires humains est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées et à la durée de l'habitude tabagique [29, 30] ;
- l'ADN du placenta des femmes qui fument pendant la grossesse est spécifiquement substitué par certains métabolites des composants de la fumée de cigarette. La quantité d'adduits formés est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées et inversement corrélée avec le poids de l'enfant à la naissance [31].

C'est donc à l'échelle moléculaire que l'on peut, désormais, déterminer l'impact d'une habitude tabagique et apprécier le degré d'initiation du processus de cancérisation dans un tissu donné. Ceci témoigne du progrès qui a été réalisé, depuis les premières observations de médecins qui notaient que leurs patients atteints d'un cancer du poumon étaient, le plus souvent, des fumeurs.

## Données chimiques

### Composition du tabac

Le tabac est une plante de la famille des Solanacées, du genre *Nicotiana* et d'espèce *tabacum*, qui a été introduite officiellement en France par Jean Nicot à la fin du seizième siècle.

La feuille de tabac, ainsi que le tabac livré à la consommation sous forme de cigarette, de cigare, de pipe, de prise ou de chique, sont constitués essentiellement, de glucides (environ 50 %), dont la cellulose, l'amidon et divers sucres, d'acides organiques (environ 10 %), de composés azotés (environ 10 % dont 0,4 à 4 % de nicotine), de polyphénols, de composés minéraux, d'isoprénoïdes et de résines incluant des terpénoïdes, des phytostérols, des polyènes, des paraffines, des lipides et des esters. Certains des alcaloïdes et isoprénoïdes présents dans le tabac sont spécifiques de cette plante.

### Composition de la fumée de tabac

La fumée de tabac est un aérosol constitué de gaz, de vapeur d'eau et de microgouttelettes de diamètre compris entre 0,1 et 1,0 micron à la concentration de plusieurs milliards par mL.

La taille des particules qui peuvent endommager les poumons est comprise entre 0,25 et 3,0 microns. En deçà de cette dimension, elles sont rarement retenues par les poumons. Au-delà, elles restent dans les parties supérieures des voies respiratoires sans atteindre les bronches. Par conséquent, de toutes les particules qui se trouvent dans la fumée de tabac, celles dont le diamètre est compris entre 0,25 et 1,0 micron sont les plus dangereuses.

Pour l'expérimentation, la fumée est produite dans des conditions standards, c'est-à-dire que des lots homogènes de tabac sont brûlés dans des machines automatisées qui assurent une bonne reproductibilité en ce qui concerne les volumes et les quantités des produits recueillis. La fumée est constituée d'une phase gazeuse et d'une phase particulaire. La phase gazeuse est elle-même souvent fractionnée en éléments condensables et en éléments non condensables par refroidissement dans l'air liquide.

La fraction particulaire brute, recueillie dans le piège de la machine à fumer, est appelée "condensat" ou condensat brut de fumée. Elle est appelée "goudron", ou condensat de fumée anhydre et exempt de nicotine, lorsqu'elle est débarrassée de son eau et de sa nicotine.

La quantité de goudron recueilli par combustion d'une cigarette varie entre 0,9 et 50 mg. Cette variation est fonction des conditions de combustion et de condensation, et des caractéristiques de la cigarette, c'est-à-dire de son poids, de sa longueur, de la présence ou non de filtre, de la porosité du papier et de la nature du tabac, etc.

La fumée de tabac est constituée d'azote (50 à 60 %), d'oxygène (10 à 15 %), de gaz carbonique (8 à 14 %), d'oxyde de carbone (3 à 6 %), de matières particulaires humides (4 à 9 %) et, en quantités plus faibles, d'hydrogène, d'argon, de méthane, d'hydrocarbures volatils, d'aldéhydes, de cétones, de cyanure d'hydrogène (acide cyanhydrique) et de vapeur d'eau.

Il est évident qu'un grand nombre de facteurs sont susceptibles de modifier, qualitativement et quantitativement, la composition de la fumée avant que celle-ci n'atteigne les voies aérodigestives supérieures et les poumons des fumeurs. Parmi ces facteurs, il faut citer, en particulier, la façon dont est fumée la cigarette, qui peut varier très fortement d'un individu à un autre, au niveau de l'aspiration, de l'inhalation, de la fréquence des bouffées, du temps de présence de la cigarette à la bouche, etc. Les caractéristiques techniques de la cigarette, comme, notamment, le taux de tassage du tabac, la présence ou non de filtre, leur composition, leur porosité, etc. interviennent aussi.

La teneur de la fumée de cigarette en composants analysables en routine, dans des conditions standards de combustion sur machine, de caractérisation et de dosage, et les risques relatifs d'exposition des fumeurs sont maintenant connus pour toutes les cigarettes actuellement sur le marché. Ceci concerne tout particulièrement les constituants les plus nocifs comme la nicotine et les goudrons [2, 32, 33] (tableau III).

TABLEAU III. - Teneurs en goudron et nicotine de quelques cigarettes consommées en France [33].

	nicotine (mg/cig.)	goudron (mg/cig.)
Royal ultra légères	0,10	0,9
Philip Morris ultralights	0,13	0,9
Peter Stuyvesant ultra mild (souple)	0,13	1,1
Peter Stuyvesant ultra mild (rigide)	0,14	1,4
Craven ultra légère	0,21	2,0
Gallia	0,28	5,8
Gauloises filtre	0,72	12,3
Marlboro (paquet rigide)	1,13	15,3
Gitanes	1,31	20,6
Gauloises	1,35	28,2
Players Navy Cut	1,73	20,7
Pall Mall	1,77	25,5
Job spéciale	1,86	33,1
Gitane maïs	2,68	48,4
Boyards maïs	2,78	50,1

La fumée provenant de la combustion d'une cigarette, sous l'effet de l'aspiration du fumeur, constitue le courant de fumée centrale. Celle qui est produite par la combustion lente, ou couvée, du tabac, entre les aspirations du fumeur, constitue le courant de fumée latérale. Ces deux types de fumée n'ont pas la même composition chimique. On conçoit facilement que la composition de la fumée du courant central varie en fonction de l'épaisseur de tabac qu'elle traverse et qui joue donc un rôle de filtre. Ceci justifie l'une des recommandations de certains spécialistes de la santé qui proposaient une façon moins "dangereuse" de fumer en invitant les fumeurs à abandonner les mégots très longs.

### Courant de fumée centrale

Par combustion, le tabac est soumis à des réactions de pyrolyse et, à l'exception des plus stables qui ne subissent aucune transformation et sont distillés tels quels, la plupart de ses constituants sont impliqués dans des réactions d'oxydation, de déshydrogénation, de cracking, de réarrangement et de condensation aboutissant à la formation d'une multitude de composés dont certains possèdent des propriétés toxiques.

Les phases gazeuse et particulaire de la fumée de tabac ont été soumises à des fractionnements de plus en plus poussés qui ont permis la caractérisation et le dosage de plus de 3 800 composés.

En ce qui concerne les relations qui existent entre les propriétés cancérigènes du tabac et la composition chimique de sa fumée, il est important d'insister sur le fait que cette dernière renferme divers types de molécules qui peuvent intervenir de différentes façons dans le processus de cancérisation chez l'Homme.

### Composés cancérigènes

Les fumées de tabac contiennent du benzène, du 4-aminodiphényle, du 2-aminonaphtalène, du chlorure de vinyle, des composés de l'arsenic et du chrome hexavalent et du polonium 210, qui sont bien connus pour leurs propriétés cancérigènes chez l'animal et chez l'Homme.

Un certain nombre d'autres molécules, également présentes dans les fumées tabagiques, sont très fortement cancérigènes chez l'animal et sont, en conséquence, considérées comme l'étant très certainement chez l'Homme. Parmi ces composés, on trouve :

- des hydrocarbures polycycliques aromatiques (schéma 2) : benzo(a)anthracène, benzo(b)fluoranthène, benzo(j)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène, dibenzo(a,e)pyrène,

dibenzo(a,h)pyrène, dibenzo(a,i)pyrène, dibenzo(a,l)pyrène, indéno(1,2,3-c,d)pyrène et 5-méthylchrysène ;

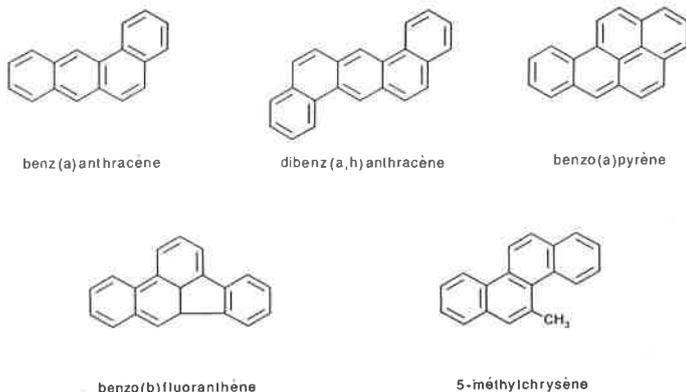


SCHÉMA 2. -

- des hydrocarbures polycycliques azotés (schéma 3) : dibenzo(a,h)acridine, dibenzo(a,i)acridine, 7-H-dibenzo(c,g)carbazole ;

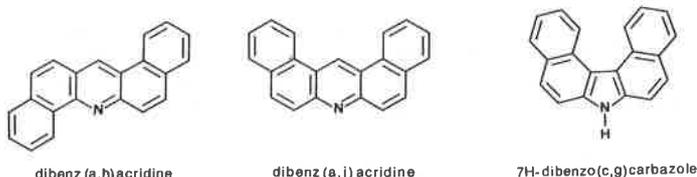


SCHÉMA 3. -

- des nitrosamines : 4-méthylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butane, N'-nitrosornicotine, N-nitrosodiméthylamine, N-nitrosodiéthylamine, N-nitroso-N-méthyléthylamine, N-nitrosodiéthanolamine, N-nitrosopyrrolidine, N-nitrosopipéridine, N-nitrosodi-n-butylamine, N-nitrosodi-n-propylamine ;

- des dérivés de structures diverses : acrylonitrile, o-anisidine, cadmium, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) formaldéhyde, 1,1-diméthylhydrazine, hydrazine, nickel, 2-nitropropane, o-toluidine, uréthane.

## Phase gazeuse

Plus de 400 composés ont été détectés dans la phase gazeuse de la fumée de cigarette qui représente 92 % du poids total de cette fumée. On y trouve, entre autres, de l'azote (environ 58 %), de l'oxygène (environ 12 %), du gaz carbonique (environ 13 %) et de l'oxyde de carbone (3,5 %).

Parmi les molécules ou familles de molécules qui ont un rôle majeur dans les pathologies provoquées par le tabac, et plus particulièrement les pathologies cancéreuses, on trouve : l'oxyde de carbone, des oxydes d'azote, l'ammoniac et des amines, des amides, des imides, des lactames, le cyanure d'hydrogène, des aldéhydes, des cétones, des isoprénoïdes, des phytostérols, des hydrocarbures polycycliques aromatiques, des alcaloïdes dont la nicotine, des composés hétérocycliques azotés de structures diverses, des phénols, des anhydrides d'acide, des lactones, et des composés inorganiques.

### L'oxyde de carbone

La toxicité de l'oxyde de carbone est bien connue [34]. Il est en particulier responsable de l'hypoxémie chez les fumeurs et des effets toxiques de la fumée de cigarette sur le fœtus. Pour ces raisons, des essais de diminution du taux d'oxyde de carbone dans

la fumée de cigarette, par l'emploi de filtres perforés, ont été effectués. Ces filtres permettent la dilution par l'air, de la fumée aspirée. Cependant, les fortes diminutions en oxyde de carbone qui sont enregistrées sur les machines à fumer avec des cigarettes possédant des filtres perforés ne correspondent pas à celles dont pourraient bénéficier le fumeur qui a fréquemment tendance à inhaler davantage de fumée, par "compensation instinctive", et/ou à bloquer souvent inconsciemment, avec ses doigts ou avec ses lèvres, les trous d'aération du filtre.

### Les oxydes d'azote

Ils se présentent sous forme d'oxyde de diazote ou protoxyde d'azote ( $N_2O$ ), d'oxyde d'azote (NO) et de dioxyde d'azote ( $NO_2$ ) et proviennent des nitrates et des composés azotés que renferment le tabac. Il a été établi, expérimentalement, que l'oxyde d'azote et le dioxyde d'azote sont à l'origine de la formation des N-nitrosamines qui sont souvent très fortement cancérigènes.

### L'ammoniac et les amines volatiles

L'ammoniac, qui est l'un des constituants majeurs de la fumée de tabac, provient de la réduction des oxydes d'azote dans le cône de combustion.

Des amines aliphatiques et surtout alicycliques, des dérivés du pyrrole (pyrrolidine), de la pyridine (pipéridine) ainsi que la pyrazine ont aussi été détectés dans les fumées tabagiques. Ces amines peuvent réagir avec les oxydes d'azote et former les N-nitrosamines correspondantes.

### Le cyanure d'hydrogène

Le cyanure d'hydrogène, plus connu sous le nom d'acide cyanhydrique, est certainement l'un des composés les plus toxiques présents dans la phase gazeuse de la fumée de tabac et absorbés par les fumeurs. Il est formé à partir des acides aminés, par réaction avec les nitrates. Son taux est plus faible dans le courant de fumée latérale que dans le courant de fumée centrale. Le cyanure d'hydrogène, inhalé par le fumeur, est rapidement métabolisé au niveau de la salive et, secondairement, du foie où il forme des thiocyanates lesquels catalysent la formation des N-nitrosamines. La présence des thiocyanates dans la salive, le sang et les urines est utilisée comme indicateur de pénétration et du degré d'inhalation de la fumée.

### Les aldéhydes et les cétones

Les aldéhydes et les cétones volatiles présents dans les fumées proviennent d'un transfert direct du tabac, ou sont formés à partir de polysaccharides, de pectines, de protéines, etc. Plusieurs de ces composés, notamment le formaldéhyde, l'acroléine (acrylaldéhyde, prop-2-éanal) et l'aldéhyde crotonique (but-2-éanal), sont des poisons ciliaires et ont donc pour effet essentiel de favoriser indirectement l'action cancérigène des fumées de tabac. Le formaldéhyde est, par ailleurs, connu pour ses effets cancérigènes des voies nasales chez le rat.

### Autres composés

D'autres substances cancérigènes comme le benzène, l'hydrazine, l'uréthane (carbamate d'éthyle), le 2-nitropropane et le chlorure de vinyle sont aussi présents dans les fumées de tabac.

## Phase liquide et particulaire

### Isoprénoïdes

Les isoprénoïdes sont des composés responsables de l'arôme naturel des tabacs. Des centaines d'entre eux sont présents dans plusieurs sous-fractions neutres de la fumée, lesquelles ont des actions cancérigènes initiatrices et promotrices sur la peau chez la souris (schéma 4).

La pyrolyse de fractions d'extraits de tabac contenant des isoprénoïdes et enrichies expérimentalement en solanésol, qui est un isoprénoïde acyclique, conduit à la formation d'hydrocarbures aromatiques polycondensés en quantités dépassant celles qui sont obtenues par pyrolyse des fractions non enrichies en solanésol.

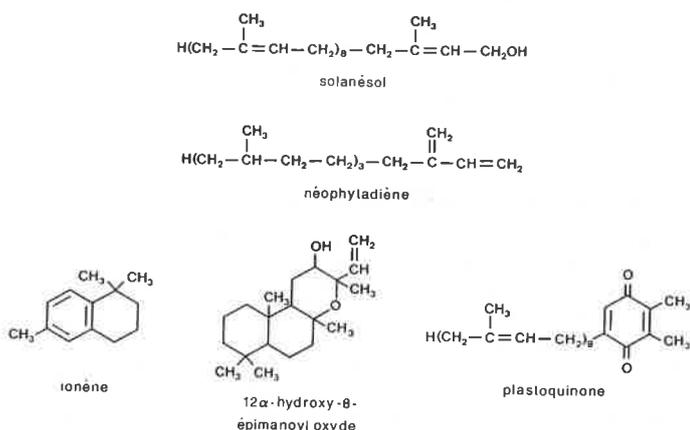


SCHÉMA 4. -

### Les phytostérols

Les phytostérols sont aussi des précurseurs spécifiques des hydrocarbures polycycliques aromatiques. Ils sont contenus dans la phase particulière des fumées de tabac et, en particulier, dans ses sous-fractions les plus cancérigènes de la peau chez la souris (schéma 5).

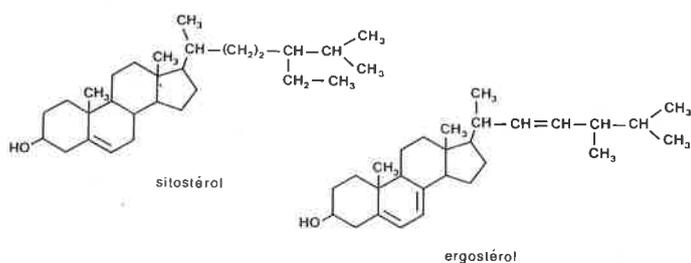


SCHÉMA 5. -

### Les hydrocarbures polycycliques aromatiques

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques proviennent de la pyrolyse de nombreuses substances organiques entrant dans la composition du tabac. La combustion de ce dernier, vers 850-900 °C, provoque la formation, par craquage, de petites molécules intermédiaires de types radicalaire ou acétylénique qui se recombinent en formant des hydrocarbures polycycliques condensés aromatiques. Certains constituants du tabac sont particulièrement propices à la pyroformation de ces hydrocarbures. C'est le cas, notamment, de certains isoprénoïdes et phytostérols. Cependant, la pyrolyse de matières organiques comme la cellulose, le papier, etc. produit aussi de petites quantités d'hydrocarbures cancérigènes.

### Composés polycycliques hétéroazotés

Les alcaloïdes du tabac, dont la nicotine, de même que certains acides aminés, sont des matières premières privilégiées pour la pyroformation de composés polycycliques hétéroazotés. Parmi ces derniers, la dibenzo(a,h)acridine et la dibenzo(a,j)acridine (schéma 3), sont cancérigènes, alors que d'autres sont fortement mutagènes et/ou comutagènes chez la bactérie *Salmonella typhimurium*.

### Phénols

Les fractions légèrement acides du condensat de fumée de cigarette renferment plus de 200 phénols dont des pyrocatechols. Ces

fractions agissent comme mélanges promoteurs et cocancérigènes de la peau chez la souris. On sait maintenant, à propos des effets cancérigènes de la fumée de cigarette, que les monophénols interviennent surtout comme promoteurs, alors que les catéchols sont plutôt des cocancérigènes.

### Anhydrides d'acide

Parmi les anhydrides d'acide présents dans les fumées de tabac, les anhydrides maléique et succinique ainsi que leurs dérivés N-alkylés provoquent la formation de tumeurs locales chez le rat.

### Lactones

Les fumées de cigarettes renferment environ 80 lactones, parmi lesquelles la γ-butyrolactone (tétrahydrofura-2-one) et la coumarine. Beaucoup de ces composés ont des propriétés alkylantes, et quelques-uns sont connus pour leurs actions cancérigènes chez l'animal. La coumarine est cancérigène chez le rat par ingestion.

### Amines non volatiles

Plus de 200 amines ont été identifiées dans la fumée de tabac. Les propriétés cancérigènes de deux d'entre elles, le 2-aminonaphtalène (β-naphtylamine) et le 4-aminodiphényle, sont bien établies.

### Amides, imides et lactames

De nombreux types d'amides, d'imides et de lactames, sont véhiculés par la fumée de cigarette. Il est important de souligner que les amides secondaires peuvent être transformés en N-nitrosamides cancérigènes soit pendant la combustion du tabac soit *in vivo*.

### Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont les composés qui sont les responsables majeurs de l'attrait des fumeurs pour le tabac. Sous leurs formes consommables, les tabacs contiennent essentiellement de la nicotine dont 60 % est transportée telle quelle par les courants de fumée centrale et latérale. La nicotine représente 85 à 90 % des alcaloïdes totaux. Le reste est constitué de neuf autres alcaloïdes de structure pyridinique : la cotinine qui est le principal dérivé d'oxydation enzymatique de la nicotine, la nicotine-N'-oxyde, la norcotine, la myosmine, la norcicotryne, la nicotrine, l'anabesine, l'anatabine et le 2,3'-bipyridyle (schéma 6). Les fumées inhalées par les fumeurs contiennent de 0,1 à 4 mg de nicotine base et/ou protonée, par cigarette. Leur concentration en nicotine base, qui augmente avec la basicité du tabac, varie de 0,05 à 2 mg par cigarette à pH 8. On sait que la nicotine base est absorbée plus facilement que la nicotine protonée et qu'elle est donc plus toxique que cette dernière.

Ce sont ces alcaloïdes, et en particulier la nicotine, qui sont responsables de l'impression de manque ressentie par les consommateurs de tabac et qui les empêche généralement de s'arrêter de fumer, de chiquer ou de priser. A cause de leurs propriétés pharmacologiques, les alcaloïdes sont aussi à l'origine ou coresponsables des nombreuses pathologies cardiovasculaires fréquemment observées chez les fumeurs [35].

### Nitrosamines

Les alcaloïdes présents dans la plante de tabac sont convertibles en nitrosamines au cours des divers traitements qui transforment le tabac brut en tabac consommable (schéma 7). Ces nitrosamines sont spécifiques du tabac et subsistent au cours de la combustion de ce dernier. Ce sont les composés les plus abondants parmi tous ceux qui sont responsables de l'action cancérigène de la fumée de cigarette. Les quantités dans lesquelles elles se trouvent dans les tabacs à chiquer et à priser sont largement suffisantes pour rendre compte des effets cancérigènes qui sont observés chez les utilisateurs de ces types de tabac.

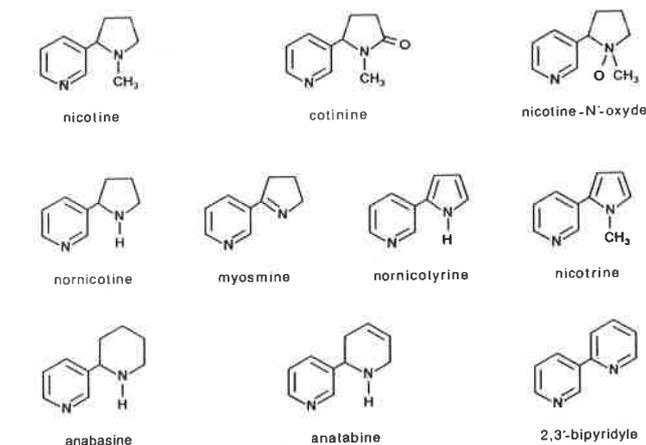


SCHÉMA 6. -

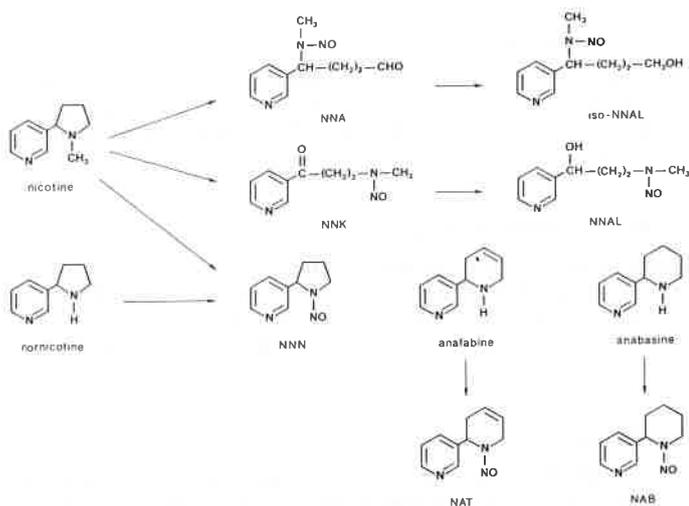


SCHÉMA 7. - NNA : 4-(méthylnitrosoamino)-4-(3-pyridyl)-butanal ; iso-NNAL : 4-(méthylnitrosoamino)-4-(3-pyridyl)-butanol ; NNK : 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ; NNAL : 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol ; NNN : N'-nitroso-nornicotinine ; NAT : N'-nitrosoanatabine ; NAB : N'-nitroso-anabasine.

D'autres nitrosamines, qui ne proviennent pas de la nitrosation des alcaloïdes, sont formées au cours de la combustion du tabac par réaction entre la créatine, des amines et des protéines avec les oxydes d'azote présents dans la phase gazeuse de la fumée. Les quantités de nitrosamines formées dans ces conditions sont proportionnelles aux teneurs en nitrates des tabacs.

### Composés inorganiques

Les constituants inorganiques du tabac proviennent des sols, des engrais, des produits utilisés pour le traitement de la plante, des pluies, etc., et plus de vingt éléments minéraux ont été caractérisés dans les fumées tabagiques. Parmi eux, d'après le Centre International de Recherche sur la Cancer (CIRC), l'arsenic, le nickel, le chrome et certains de leurs dérivés sont considérés comme cancérigènes chez l'Homme, le cadmium comme probablement cancérigène chez l'Homme et les molécules contenant du cobalt comme cancérigène chez les animaux de laboratoire.

Les taux de cadmium, qui augmentent dans le foie et les poumons des fumeurs en fonction du nombre total de cigarettes fumées, sont caractéristiques des effets d'accumulation des composés toxiques dus aux habitudes tabagiques. Les composés de l'arsenic trivalent et pentavalent sont reconnus cancérigènes chez l'Homme et sont d'excellents promoteurs de cancérogenèse (poumons, peau, etc.).

### Radioéléments

Le tabac et sa fumée contiennent des éléments radioactifs parmi lesquels le radium 226, le radium 228, le thorium 228, le polonium 210, qui émet à lui seul 99 % des rayonnements alpha, etc. Le tabac contient, par ailleurs, du potassium 40, élément émetteur de rayonnement bêta. Le radon 220 et ses produits de filiation sont des éléments radioactifs naturels qui peuvent s'accumuler à l'intérieur des bâtiments peu ventilés, en particulier lorsque ceux-ci sont situés à proximité de certains terrains miniers. Il a été montré que les particules de la fumée de tabac peuvent fixer ces éléments radioactifs et favoriser ainsi leur pénétration dans les poumons.

### Produits de manufacture

Avant d'être proposée à la consommation, la plante de tabac brut est soumise à divers traitements qui ont pour but de modifier sa composition, ses propriétés physiques, son arôme, etc. Ces opérations nécessitent l'utilisation d'un certain nombre de produits chimiques qui sont parfois de nature à favoriser, directement ou indirectement, la cancérisation chez l'Homme. Ainsi, par exemple, l'addition de glycérol utilisé comme humectant peut faciliter, dans le cas du tabac à fumer, la formation d'acroléine qui est, on le sait, un agent ciliotoxique et cancérigène en expérimentation animale. Le jus de réglisse qui est parfois employé pour humecter et/ou modifier l'arôme du tabac, améliore la qualité de la combustion de ce dernier. Cependant, il contient environ 25 % de glycyrrhizine qui est un glycoside triterpénoïde, source de phénols et d'un certain nombre d'autres irritants chimiques, mais surtout d'hydrocarbures polycycliques aromatiques cancérigènes (schéma 8).

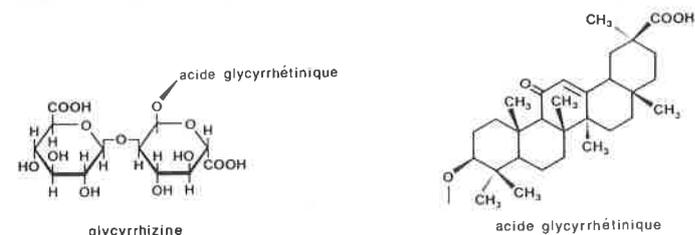


SCHÉMA 8. -

### Courant de fumée latérale

Les courants de fumée centrale et latérale de la fumée de cigarette n'ont pas la même composition chimique. Ceci est dû, pour une grande part, aux conditions de température et d'oxygénation dans lesquelles ces deux types de fumées sont produits au cours de la combustion du tabac. En effet, alors que la première est majoritairement formée au moment où le fumeur "tire" sur le tabac allumé, c'est-à-dire lorsque la combustion est attisée par un excès d'air et que la température du cône de combustion atteint 880 à 990 °C, la seconde l'est, pour l'essentiel, entre les aspirations du fumeur, c'est-à-dire lorsque la combustion n'est pas attisée par un excès d'air et que la température du cône de combustion n'est que de 600 °C environ.

Environ 400 des 3 800 composés déjà caractérisés dans la fumée centrale de cigarette l'ont aussi été dans le courant de fumée latérale. Celui-ci, par rapport au courant de fumée centrale, contient, entre autres, cinq fois plus d'oxyde de carbone, trois fois plus de goudron et de nicotine, quatre fois plus de benzo(a)pyrène et trente fois plus d'amines aromatiques. Les nitrosamines y sont aussi plus abondantes. La fumée latérale est donc très toxique, bien qu'elle soit plus fortement diluée par l'air ambiant que la fumée du courant central inhalée directement par le fumeur. Elle n'en demeure pas moins dangereuse et un sujet de préoccupation légitime, en particulier pour les "fumeurs passifs", c'est-à-dire pour les non fumeurs qui y sont exposés involontairement.

## Aspect quantitatif

En fonction de leur origine, des procédés utilisés pour leur transformation, de leur conditionnement, de la façon dont ils sont consommés et des habitudes des consommateurs, les tabacs contiennent et/ou produisent des quantités variées de matières toxiques, et ont donc des effets différents selon les utilisateurs.

Si l'action cancérigène du tabac et de sa fumée dépend de la nature des matériaux qui les constituent, la complexité de ces derniers est telle qu'il est impossible de distinguer les apports spécifiques de chacun d'eux dans le processus de cancérisation et, a fortiori, leur intensité relative. La superposition des actions mutagènes, mitogènes, cancérigènes, irritantes, promotrices, cocancérigènes, inductrices de voies de métabolisation favorables à la cancérisation, immunosuppressives, etc. sont à prendre en compte si l'on considère les effets attribués à chacun des agents toxiques présents dans les tabacs.

L'aspect répétitif et prolongé de l'agression des tissus des voies aérodigestives supérieures et des poumons, notamment, par les mélanges de ces composés toxiques et de leurs métabolites, crée une situation exceptionnelle pratiquement inimitable compte tenu des moyens actuels de l'expérimentation biologique.

Une sélection sévère des variétés de tabac, le choix des méthodes de culture et des procédés de fabrication, le conditionnement des cigarettes livrées à la consommation comme, par exemple, l'addition de filtres et l'utilisation de papier perforé, etc. font que certains types de cigarettes dites "légères" produisent moins de goudron et de nicotine que d'autres. Bien que les fumeurs essayent inconsciemment de compenser ces teneurs plus faibles en goudron et en nicotine en inhalant plus de fumée, l'usage des cigarettes "légères" permet quand même de diminuer partiellement les risques de cancérisation. Il faut, cependant, bien reconnaître que, puisque de telles cigarettes favorisent l'absorption de plus de fumée, elles favorisent aussi celle de quantités plus importantes de gaz toxiques qui ne sont pas piégés par les filtres.

## Le cas du benzo(a)pyrène

Le benzo(a)pyrène [36], qui est un hydrocarbure polycyclique aromatique fortement cancérigène, est quasiment omniprésent dans l'environnement. Il est souvent considéré comme l'archétype des hydrocarbures polycycliques cancérigènes et les techniques utilisées pour sa détection et son analyse sont tout à fait maîtrisées.

Le dosage systématique du benzo(a)pyrène dans les diverses situations où il se forme, au cours des combustions domestiques et industrielles notamment, a parfois conduit à des comparaisons par trop réductionnistes sur les risques cancérigènes relatifs correspondants lesquelles ont souvent été commentées de façon exagérée dans la presse. Ainsi par exemple, indiquer qu'il peut se former 29 microgrammes de benzo(a)pyrène par kilogramme de viande de porc grillée sur charbon de bois ou par la combustion de 700 cigarettes de teneur moyenne en benzo(a)pyrène, est objectif. Interpréter ces chiffres, en insinuant que les risques encourus par la consommation de 1 kilogramme de porc grillé sur charbon de bois ou par celle de 700 cigarettes sont équivalents, serait par contre, tout à fait abusif.

Les teneurs en benzo(a)pyrène de l'air ambiant dans les lieux publics sont de l'ordre de 22 et de 3 nanogrammes par mètre cube, selon que ces lieux sont ou non autorisés aux fumeurs. Si ces chiffres donnent une indication du taux d'exposition passive à la fumée de tabac, mesurée dans des conditions standard, ils ne permettent pas, par contre, d'indexer avec précision les risques cancérigènes encourus par les non-fumeurs qui respirent l'air pollué par la fumée de tabac par simple comparaison avec les quantités de benzo(a)pyrène inhalées par les fumeurs. Il est tout à fait clair à cet égard que le benzo(a)pyrène qui est présent dans l'une des sous-fractions neutres du condensat de la fumée de cigarette ne peut, à lui seul, rendre compte des propriétés cancérigènes initiatrices particulièrement marquées qui caractérisent cette sous-fraction et, a fortiori, des propriétés cancérigènes des fumées de tabac considérées dans leur ensemble.

On entend parfois dire que c'est le papier qui est responsable des propriétés cancérigènes de la fumée de cigarette. Il est vrai que le papier à cigarette tassé, brûlé vers 800-900 °C, c'est-à-dire à des températures voisines de celles qui sont enregistrées dans le cône de combustion de la cigarette, produit des quantités de benzo(a)pyrène de l'ordre de cent fois supérieures à celles qui sont formées par la combustion d'un même poids de cigarettes. Il a cependant été démontré que :

- le papier à cigarette brûlé expérimentalement en couche mince ne produit pas de benzo(a)pyrène ;
- dans le cas de la combustion d'une cigarette, la contribution du papier situé en surface, à la pyroformation du benzo(a)pyrène, est pratiquement nulle ;
- le benzo(a)pyrène ne peut être considéré que comme un indicateur qualitatif de la présence des hydrocarbures polycycliques aromatiques condensés cancérigènes, dont les taux dans la fumée varient en fonction des nombreux paramètres qui interviennent dans la combustion en anoxie des composés organiques en général ;
- les hydrocarbures polycycliques aromatiques condensés ne sont pas les seuls composés organiques responsables des propriétés cancérigènes des mélanges provenant de la combustion du tabac. Ces derniers contiennent, en effet, d'autres substances cancérigènes que l'on ne trouve pas dans les produits de combustion du papier.

Les études relatives à la cancérogenèse due au tabac ont contribué, de façon exemplaire, à mieux comprendre le phénomène de cancérisation, tout en suggérant les moyens de le prévenir. Les conséquences de l'habitude tabagique pour la santé sont multiples et interpellent toujours les scientifiques, qui poursuivent leurs recherches sur les relations tabac-cancers avec des nouveaux moyens d'appréhension, et les étendent à d'autres domaines, parmi lesquels, par exemple, la psychodépendance et la dépendance pharmacologique des produits tabagiques.

## Bilan épidémiologique

Toutes les études épidémiologiques montrent qu'il existe une relation étroite entre la consommation de cigarettes et la mortalité par cancer du poumon. Cette relation est si bien établie qu'il est devenu possible, désormais, par simple comptabilité de la consommation de tabac d'une population, de prévoir pour celle-ci quel sera le nombre de décès par cancers tabagiques quelque vingt à trente ans plus tard. Ainsi, dès 1970, il était prévu, qu'à partir de 1988, en raison de la forte augmentation de leur consommation en cigarettes, le nombre de décès par cancer du poumon chez les femmes américaines deviendrait supérieur au nombre de décès par cancer du sein lequel avait toujours été, pour elles, la cause la plus fréquente de mortalité par cancer [37]. Cette prévision qui s'est, en fait, avérée exacte témoigne, dans une certaine mesure, de la faillite des efforts réalisés aux Etats-Unis en ce qui concerne la lutte contre le tabagisme, même si cette dernière s'est révélée efficace par ailleurs, en particulier pour ce qui est de la consommation globale en tabac. Actuellement, en effet, 30 % seulement des américains fument, contre 40 % en 1964, et si cette tendance se maintient, seulement 20 % d'entre eux fumeront encore en l'an 2000. Il est aussi prévu que la mortalité par cancer du poumon aux Etats-Unis, entre les années 2023 et 2027, devrait décroître globalement d'environ 20 % et passer de 73 à 43 hommes mais de 30,8 à 38,8 femmes par 100 000 habitants [38].

Depuis un certain nombre d'années, la vente des cigarettes dans les pays en voie de développement s'est intensifiée, le plus souvent en faveur des catégories de cigarettes plus riches en goudron que celles dont la vente est autorisée dans la plupart des pays développés. Les cigarettes actuellement vendues en Chine, où le nombre des cancers du poumon a doublé entre 1963 et 1975, en Inde et aux Philippines par exemple, produisent encore de 21 à 33 mg de goudron contre moins de 15 mg seulement pour celles qui sont légalement permises dans les pays industrialisés. Il est très vraisemblable que les pays les plus vulnérables à la création

de nouveaux marchés par l'industrie internationale du tabac, verront s'accroître rapidement leur taux de mortalité par cancers tabagiques, comme cela a été le cas dans les pays riches et industrialisés, il y a plusieurs décades.

A cet égard, il est intéressant de noter l'évolution de la situation vis-à-vis du tabagisme dans divers pays en comparant les changements dans les taux moyens annuels de leur consommation de cigarettes entre les années 1974 et 1984 [39]. Ces taux ont augmenté en Egypte (+ 8,7 %), en Chine (+ 6,2 %), au Kenya (+ 3,9 %) et en Inde (+ 2,9 %) et diminué aux Pays-Bas (- 3,3 %), en Grande Bretagne (- 3,1 %), et en Norvège (- 1,6 %). Par contre, aucun progrès vraiment marquant n'est enregistré en Australie (+ 0,9 %), au Brésil (+ 1,6 %), aux Etats-Unis (0 %), en France (+ 0,6 %), en Italie (+ 1,6 %), au Mexique (+ 1%) et en URSS (+ 0,8 %). Pour ces derniers pays, dans la mesure où les cigarettes sont moins riches en goudron et munies de filtres, il est possible d'espérer une décroissance de l'incidence des cancers, mais pas forcément des autres pathologies liées au tabac.

La meilleure connaissance des dommages dus au tabac, comme, par exemple, le fait de savoir que les enfants dont les deux parents fument auront plus tendance à fumer lorsqu'ils deviendront adultes que les enfants de parents non-fumeurs, contribue à la mise en place de moyens de prévention du tabagisme.

La poursuite, par ailleurs, de recherches dans un certain nombre de domaines devrait permettre de confirmer des relations tabac-cancers qui ne sont encore que suspectées, comme celles par exemple, qui associent les cancers hématopoïétiques à la consommation de cigarettes [40].

### **La dépendance à la nicotine**

Le sevrage tabagique n'est pas une entreprise facile et seulement 25 % des fumeurs qui essayent de s'arrêter définitivement de fumer y parviennent [41]. La nicotine est l'un des facteurs pharmacologiques de la dépendance au tabac. Cependant, le mécanisme du déclenchement de cette dernière comme l'importance relative des interventions psychologiques dans ce phénomène échappent encore à une compréhension tout à fait satisfaisante.

Le tabac "dénicotiné" et les produits de remplacement comme le foin, les feuilles de laitue et d'épinard, etc., qui ne contiennent pas de nicotine, ne peuvent éliminer l'impression de manque que ressentent les fumeurs. Par la dépendance qu'elle provoque, la nicotine est responsable du maintien de la consommation massive du tabac et fait que l'habitude tabagique doit être considérée comme une toxicomanie similaire, dans ses manifestations comportementales et pharmacologiques, à celle qui est due à des drogues plus "dures" comme la morphine, la cocaïne et l'éthanol chez les consommateurs d'opium, d'extraits de coca et de boissons alcoolisées respectivement.

### **La nicotine et son action**

La nicotine est le composé pharmacologiquement le plus actif du tabac. Elle est rapidement absorbée, soit par les poumons dans le cas de la cigarette, de la pipe et du cigare, soit par le tissu conjonctif de la bouche et du nez dans le cas du tabac mâché ou prisé. Elle est alors extraite par les capillaires alvéolaires ou d'autres tissus de contact, et entre dans le circuit sanguin. Au cours d'un cycle complet, un quart de la nicotine inhalée via la fumée de tabac passe à travers les capillaires cérébraux et franchit facilement la barrière hématoencéphalique pour atteindre le cerveau où elle réagit aussitôt avec des récepteurs nicotiniques spécifiques, ce qui explique ses effets rapides sur le système nerveux central, dès l'inhalation d'une bouffée de fumée. Le reste est distribué dans les autres parties de l'organisme.

Dans le cerveau, elle agit sur les synapses cholinergiques. Elle libère différentes amines biogéniques dont les catécholamines, elle stimule les récepteurs de la zone qui déclenche les vomissements, et produit une activité électrocorticale. Une grande diversité d'hormones de l'hypophyse et de l'hypothalamus sont impli-

quées dans son action. Les effets de la nicotine sur les centres associatifs du cerveau sont encore insuffisamment explorés, mais ils pourraient être d'une grande importance pour interpréter l'usage et l'attrait des produits du tabac.

La nicotine se fixe sur les récepteurs cholinergiques de l'aorte et de la carotide et produit la stimulation réflexe des centres respiratoires et cardiaques dans le tronc cérébral, la décontraction des muscles du squelette et des effets cardiovasculaires et endocriniens. Elle stimule les ganglions autonomes, active le tractus gastro-intestinal et libère l'adrénaline des médullo-surrénales et des catécholamines des terminaisons nerveuses et des cellules chromaffines. Ceci se traduit par des effets tels que mydriase, tachycardie, vasoconstriction et dilatation des bronchioles, diminution de la motilité gastro-intestinale, glycogénolyse, etc. L'étude expérimentale de son mécanisme d'action montre que la nicotine administrée par ingestion ou par injection ne supprime pas totalement l'envie de fumer et les effets incomplets obtenus par voie intraveineuse ou via des cigarettes de feuilles de laitue ou de chewing-gums contenant de la nicotine interrogent encore sur le rôle particulier de cette dernière dans la fumée de tabac.

### **Toxicité de la nicotine**

La nicotine peut être mortelle quand elle est absorbée sans précaution. Des cas d'empoisonnements ont été observés lors d'ingestions accidentelles ou de pénétration par la peau d'insecticides à base de nicotine, et chez des enfants qui avaient avalé du tabac ou des extraits concentrés de tabac. Une légère intoxication se manifeste souvent chez les fumeurs débutants, chez les ouvriers non fumeurs employés à la récolte du tabac ou chez les mâcheurs de gommes contenant de la nicotine, mais la tolérance à cette dernière s'établit rapidement. Ses effets toxiques à long terme correspondent à sa dispersion rapide dans l'organisme et à sa fixation sur les récepteurs nicotiniques. Elle contribue inconsciemment à la mise en place des effets nocifs de la fumée de cigarette, ne serait-ce que par l'assuétude qu'elle crée. Elle intervient plus directement dans l'apparition des maladies cardiovasculaires, de l'hypertension, des désordres de la reproduction, des cancers, par l'intermédiaire de ses dérivés nitrosaminés, et des troubles gastro-intestinaux. L'emploi limité de la nicotine comme aide à l'arrêt des habitudes tabagiques est cependant considéré comme bénéfique, puisque ses propres effets délétères sont moins importants que ceux de la fumée de cigarette.

### **Aide au sevrage tabagique**

Les fumeurs qui essayent d'abandonner leurs habitudes tabagiques sont aussi l'objet d'attentions particulières de la part du corps médical et des scientifiques. Les aides qui leur sont actuellement offertes font appel, entre autres, à l'acupuncture, l'auriculothérapie, la mésothérapie, l'homéopathie, la psychothérapie, l'hypnose et l'autohypnose, le thermalisme et la thalassothérapie.

Une autre approche au problème du sevrage tabagique consiste à utiliser des substituts du tabac [42]. Des cigarettes "sans tabac", constituées de tussilage, d'épinard, de foin, de feuilles de laitue, de diverses fibres, etc. ont été mises sur le marché, mais sans grand succès. Elles présentent, en fait, l'inconvénient d'être mal acceptées, de produire parfois plus d'hydrocarbures polycycliques condensés que le tabac lui-même et de former aussi de l'oxyde de carbone et des substances irritantes. Des cigarettes constituées de mélanges de tabac et d'ersatz, chargés en nicotine ou non, ont également été utilisées.

### **Doubles dépendances**

La reconnaissance du caractère toxicomaniaque du tabagisme a conduit à l'exploration de moyens d'assistances pour y échapper.

Beaucoup de fumeurs, bien qu'ils connaissent la nocivité du tabac, ne peuvent s'arrêter de fumer ou, s'ils s'arrêtent, récidivent à plus ou moins brève échéance. Cette situation est créée

par un phénomène de double dépendance, psychologique et pharmacologique, dont l'intensité varie selon les individus.

La dépendance psychologique est mesurable par l'utilisation de tests psychométriques qui permettent de déceler une anxiété latente, une tendance dépressive, etc., justifiant l'éventuel recours à divers sédatifs, anxiolytiques et antidépresseurs pour appuyer le soutien psychologique qui intervient dans la cure.

La dépendance pharmacologique n'est pas exclusivement liée à la quantité de tabac fumé. A nombre égal de cigarettes fumées par jour, cette dépendance varie selon les individus. La façon de fumer, qui fait intervenir le nombre et la durée des aspirations de la fumée, la profondeur de l'inhalation, la longueur du mégot, etc., est plus significative, mais ne rend pas entièrement compte de ces différences individuelles.

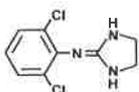
Si le nombre de cigarettes consommées demeure statistiquement corrélé à l'importance des effets cliniques observés dans une large population, pour un fumeur donné, la difficulté de s'arrêter dépend davantage de la façon dont il fume et de sa propre sensibilité, héritée ou induite, c'est-à-dire d'éléments qui ne sont encore connus que partiellement.

La dépendance pharmacologique est maintenant quantifiable de façon satisfaisante par le test de Fagerström, qui consiste en un questionnaire dont les réponses, précisément, correspondent bien aux résultats obtenus par dosages de marqueurs physiques objectifs tels que l'oxyde de carbone de l'air expiré, la cotinine et les thiocyanates dans les urines, le sérum et la salive [43]. A partir d'un questionnaire très simple, qui peut être rempli en moins de deux minutes par le fumeur, celui-ci est défini comme peu dépendant, dépendant, fortement dépendant et très fortement dépendant. Ce qui est remarquable, c'est que, dans des études de sevrage tabagique où n'avaient pas été utilisés des substances de remplacement de la nicotine, les fumeurs classés fortement et très fortement dépendants par le test de Fagerström se sont effectivement révélés être les plus réfractaires au sevrage [44].

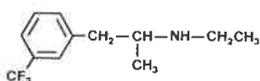
Deux médicaments de compensation ont jusqu'à présent fait la preuve de leur efficacité dans des études en double insu. Ce sont la clonidine (schéma 9), déjà utilisée dans le sevrage alcoolique et héroïnique, et la nicotine elle-même, employée sous forme de gomme à mâcher, ou de timbre. Ces composés permettent aux fumeurs de se dégager en quelques semaines des dépendances psychologiques et gestuelles, avant d'éliminer progressivement, la dépendance pharmacologique.

## Charge pondérale et sevrage

L'une des conséquences du sevrage tabagique est de provoquer une augmentation de poids qui peut atteindre plus de dix kilogrammes chez certaines personnes [45]. Cette situation provient du fait que les habitudes tabagiques diminuent généralement l'appétit et augmentent les dépenses énergétiques. Cette menace d'obésité est décourageante, en particulier pour les femmes, mais divers moyens pour la prévenir sont disponibles. Parmi ces derniers, on peut citer, par exemple, les régimes alimentaires, la pratique d'activités physiques et, éventuellement, l'utilisation de désaccoutumants comme la nicotine et de médicaments tel que la dexfenfluramine (N-éthyl-alpha-méthyl-3-(trifluorométhyl)-(s)-benzèneéthylamine (schéma 9), qui est un anorexigène régularisant la surconsommation d'hydrates de carbone. Ces composés ont aussi la propriété d'augmenter les dépenses énergétiques [46, 47].



clonidine



dexfenfluramine

SCHÉMA 9. -

## Conclusion

L'utilisation de techniques particulièrement efficaces a permis de mesurer avec précision l'ampleur des ravages causés par le tabagisme, véritable fléau qui provoque, en France, la mort prématurée de plus de 70 000 personnes par an.

Il n'est pas douteux que l'effort pour assister ceux qui désirent s'arrêter de fumer va s'accroître et se diversifier, et qu'il mènera à des protocoles de sevrage de plus en plus efficaces. Il restera alors à mieux atteindre la catégorie des fumeurs qui sont le moins sensibles aux campagnes d'éducation pour la santé.

Des progrès sont attendus aussi dans le domaine des relations possibles entre les risques de cancérisation et les états psychologiques défavorables. On sait déjà que l'humeur dépressive ainsi que les habitudes tabagiques ont des effets négatifs sur l'immunité cellulaire. Or, il a été montré récemment qu'il existe une relation très marquée entre l'humeur dépressive et le risque de cancérisation chez les fumeurs, relation qui n'est pas observable ou qui est à la limite de la signification statistique chez les non-fumeurs [48].

Ce travail important concernant les relations tabac-cancers, et qui a fait appel à tous les moyens modernes d'investigation scientifique dans des champs les plus variés de la connaissance, suscite quelques réflexions.

Les démarches ont été progressives et logiques. Tout d'abord, les preuves de l'indéniable nocivité du tabac, surtout en terme de risques cancérogènes, ont été accumulées. Puis, les éventuels moyens d'amoinrir ces risques, faute de pouvoir les éliminer totalement, ont été recherchés. La seule solution raisonnable qui s'est alors imposée est qu'il vaudrait mieux supprimer le tabac de nos habitudes de vie. Comment y parvenir est l'objet des démarches scientifiques actuelles.

La quantité et la diversité des travaux réalisés sont étonnantes, mais cet effort s'explique par son enjeu : la santé de l'Homme, et le fait qu'ils ont bénéficié de crédits importants provenant d'organismes publics et privés.

Sur le plan de la connaissance, cette exceptionnelle soumission de populations importantes aux effets du tabac, mélange exogène très cancérogène, a permis une accumulation d'observations uniques et riches d'enseignements sur le phénomène de cancérogenèse chez l'Homme. On ne peut plus désormais rechercher d'éventuels nouveaux facteurs cancérogènes en épidémiologie sans prendre en compte l'aspect de la consommation tabagique, tant il est important comme cause déterminante ou complémentaire du déclenchement de la cancérisation.

## Bibliographie

Pour des raisons pratiques, très peu de références bibliographiques ont été citées dans le texte ci-dessus. Elles ont été choisies parmi les milliers d'articles traitant du tabac, du tabagisme et de la relation tabac-santé, actuellement disponibles dans la littérature et facilement accessibles dans les ouvrages et/ou répertoires bibliographiques suivants :

a - *Bibliography on Smoking and Health* (revue bibliographique annuelle, depuis 1965), The Technical Center, Office on Smoking and Health, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control ; Park Building, room 116, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland, États-Unis.

b - *The Health Consequences of Smoking* (Série de rapports annuels du secrétaire américain de la Santé), Superintendent of documents, Government Printing Office, Washington DC, 20402-9325, États-Unis.

c - *Tobacco and Tobacco Smoke Studies in Experimental Carcinogenesis*, E.L. Wynder and D. Hoffman, Academic Press, New York and London, 1967, 730 pages.

d - *Les tests biologiques appliqués à l'étude de la fumée du tabac*, C. Izard et C. Liberman, SEITA, Service de Recherche des Etudes et de l'Équipement, 53, quai d'Orsay, 75007 Paris, 1972, 141 pages.

e - *Le tabac*, A. Chevalier et H.F. Emmanuel, 1948, 126 pages ; *Le tabagisme*, J.F. Lemaire, 1980, 127 pages ; *Le tabac*, C. Izard et J. Chouteau, 1982, 127 pages ; Collection "Que sais-je ?", Presse Universitaire de France.

f - *Tobacco habits other than smoking, betel-quid and areca-nut chewing, and some related nitrosamines*, IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, volume 37, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1985, 291 pages.

g - *Tobacco smoking*, IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human, volume 38, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1986, 421 pages.

## Références

[1] Cachin Y., *Le simple fait de renoncer à fumer réduirait d'environ 1/3 la mortalité due au cancer*, dans : "La lutte contre le cancer en France. Perspectives - Propositions". Rapport au ministre des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale et au secrétaire d'État chargé de la Santé, La Documentation Française, Paris, 1986, 83.

[2] Hirsch A., Hill C., Tassin J.P., Pechabrier M., *Lutter contre le tabagisme*. Propositions au ministère délégué chargé de la Santé et de la Famille, La Documentation Française, Collection des rapports officiels, septembre 1987, 279 pages.

[3] Tubiana M., Dissuader dès l'école, in : "Tabac, le bon sens fait son chemin", *Vivre* (Journal de la Ligue Nationale Contre le Cancer), 1990, 267, 3.

[4] Greenwald P., Sondik E.J., eds., *Cancer control objectives for the nation 1985-2000*, NCI Monographs n° 2, 1986 ; NIH Publication n° 86-2880, 105 pages.

[5] Europe against cancer, a program of the EEC, *International Cancer News*, Oct. 1987, 8, 9-10.

[6] Hill C., Benhamou S., Flamant R., Prévention des cancers et lutte antitabac, *Bulletin du Cancer*, 1989, 72(2), 115-125.

[7] En 1936, Ochner et De Bakey, chirurgiens à la Nouvelle-Orléans, notaient que presque tous les cancéreux pulmonaires qu'ils avaient l'occasion d'opérer étaient des fumeurs de cigarettes ; cité dans : *Les tests biologiques appliqués à l'étude de la fumée du tabac*, Izard C. et Liberman C., Service de Recherche de la Direction des Études et de l'Équipement (53, quai d'Orsay, Paris 7<sup>e</sup>), 1972, 1.

[8] Minna J.D., Battery J.F., Birrer M.J., Cuttita F., Greve J.D., Gazdar A.F., Ihde D.C., Johnson B.E., Kaye F., Krystal G.W., Lebacqz A.M., Linnoila I.R., Muishine J.L., Nau M.N., Sausville E.A., Schutte J., Trepel J.B., *Genetic change involved in the pathogenesis of human lung cancer*, in : "Accomplishment in Cancer Research, 1987", General Motors Cancer Research Foundation (Fortner J.G., Rhoads J.E., eds.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987, 155-184.

[9] Hill C., Tabac et santé, *Revue du Praticien*, 1989, 25, 2250-2251.

[10] Mc Turner J.A., Sillet P.W., Mc Nicol M.W., The inhaling habits of pipe and cigar smokers, *World Smoking and Health, an American Cancer Society Journal*, 1979, 4(3), 35-37.

[11] Benhamou S., Benhamou E., Tirmarche M., Flamant R., Lung cancer and use of cigarettes : a french case-control study, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 74, 1169-1175.

[12] Jacobson B., Amos A., Aghim, World no tobacco day : a challenge for women's health, *World Smoking and Health, an American Cancer Society Journal*, 1989, 14(2), 9-10.

[13] Le Rapport du Comité OMS d'experts de la lutte antitabac : La lutte contre l'épidémie de tabagisme. Série des rapports techniques 636. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1969, 16.

[14] Hammond E.C., Selikoff I.J., Seidman H., Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1979, 330, 473-490.

[15] Tuyns A.J., Péquignot G., Jensen O.M., Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. Des risques qui se multiplient, *Bulletin du Cancer*, 1977, 64, 45-60.

[16] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Man-made fibres and Radon*. Volume 43, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1988, 173-259.

[17] Brugère J., *Interaction du tabac et d'autres facteurs cancérigènes*, Communication à la Société Française de Recherche sur la Maladie Tabagique, Janvier 1990, Paris (sous presse).

[18] Connolly G.N., Winn D.M., Hecht S.S., Henningfield J.E., Walker B., Hoffmann D., The reemerging of smokeless tobacco, *The New-England Journal of Medicine*, 1979, 282, 18-23.

[19] Asthon H., Stepney R., Thompson J.W., Self titration by cigarette smokers, *Br. Med. J.*, 1979, ii, 357-360.

[20] Russel M.A.H., Sutton S.R., Iyer R., Feyerabend C., Vesey C.J., Long term switching to low-tar, low-nicotine cigarettes, *Brit. J. Addict.*, 1982, 77, 145-148.

[21] Bonney G.E., Interactions of genes, environment and life-style in lung cancer development, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1236-1237.

[22] Caporaso N.E., Tucker M.A., Hoover R.N., Hayes R.B., Pickle L.W., Issaq H.J., Muschik G.M., Green-Gallo L., Buivys D., Aisner S., Resau J.H., Trump B.F., Tollerud D., Weston A., Harris C.C., Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1264-1272.

[23] Sellers T.A., Bailey-Wilson J.E., Elston R.C., Wilson A.F., Elston G.Z., Ooi W.L., Rothschild H., Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1272-1279.

[24] Hoffmann D., Tso T.C., Gori G.B., The less harmful cigarettes, *Prev. Med.*, 1980, 9, 287-296.

[25] Sabharwal P.S., Garrett N.E., Lidgerding B., Chortyk O.T., Induction of transformation by tobacco smoke condensate using host-mediated system, *in vitro*, 1977, 13, 183.

[26] Matsumoto T., Yoshida D., Mizusaki S., Okamoto H., Mutagenic activity of amino acid pyrolyzates in Salmonella typhimurium TA 98, *Mutat. Res.*, 1977, 48, 279-286.

[27] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *Genetic and related effects* : An updating of selected IARC monographs from volume 1 to 42, supplement 6, Lyon, France, 1987, 519-520.

[28] Reddy M.V., Randerath K., Nuclease P1-mediated enhancement of sensitivity to <sup>32</sup>P-postlabeling test for structurally diverse DNA adducts, *Carcinogenesis*, 1986, 7, 1543-1551.

[29] Phillips D.H., Hewer A., Martin C.N., Garner R.C., King M.M., Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking, *Nature*, 1988, 336, 790-792.

[30] Randerath E., Miller R.H., Mittal D., Avitts T.A., Dunsford H.A., Randerath K., Covalent DNA damage in tissues of cigarette smokers as determined by <sup>32</sup>p-postlabelling assay, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81(5), 341-347.

[31] Everson R.B., Randerath E., Santella R.M., Avitts T.A., Weinstein I.B., Randerath K., Quantitative association between DNA damage in human placenta and maternal smoking and birth weight, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1988, 80(8), 567-576.

[32] Association Française de Normalisation (AFNOR) : *Cigarettes - Détermination du condensat de fumée brute et anhydre au moyen d'une machine à fumer analytique de routine pour cigarettes. Méthode de piégeage sur disques en fibre de verre*. NF ISO 4387, Septembre 1988, indice de classement V 37001, 15 pages.

[33] Gérard J.P., Bôbin J.Y., Clavel M., *Cancérologie pour le praticien*, SIMEP (38-46, rue de Bruxelles, 69100 Villeurbanne), 1986, 45.

[34] Critères d'hygiène de l'environnement 13. *Monoxyde de carbone*, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1981, 139 pages.

[35] The health consequences of smoking. *Nicotine addiction*, A report of the surgeon general, US Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland 20857, 1988, 1-20.

[36] Osborne M.R., Crosby N.T., *Benzopyrenes*, Cambridge Monographs on Cancer Research, Cambridge University Press, Cambridge, 1987, 329 pages.

- [37] Wittenberg C.K., Breast or lung : which is higher cause of cancer death in women ?, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1988**, *80*(16), 1276-1277.
- [38] Brown C.C., Kessler L.G., Projections of lung cancer Mortality in the United States : 1985-2025, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1988**, *80*(1), 43-51.
- [39] *War on tobacco*, International Cancer News, International Union Against Cancer, April **1987**, *6*, 28 pages.
- [40] Heath C.W., Cigarette smoking and hematopoietic cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, *82*(25), 1800-1801.
- [41] R. Kumar (traduction Molinaro R.), Un moyen de s'auto-administrer de la nicotine, *Sem. Hôp. Paris*, **1987**, *63*(43), 3334-3342.
- [42] Sittig M., *Tobacco substitutes*, Chemical technology review n° 67, Park Ridge, New Jersey, Noyes Data Corporation, **1976**, 182 pages.
- [43] Fagerström K.O., A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation, *J. Behav. Med.*, **1982**, *5*, 343-351.
- [44] Fagerström K.O. (traduction Lagrue G.), Comment diagnostiquer et traiter la dépendance tabagique, *Sem. Hôp. Paris*, **1989**, *65*(4), 2433-2438.
- [45] Williamson D.F., Madans J., Anda R.F., Kleinman J.C., Giovino G.A., Byers T., Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort, *The New England Journal of Medicine*, **1991**, *324*, 739-745.
- [46] Sorensen G., Pechacek T.F., Attitudes toward smoking cessation among men and women, *J. Behav. Med.*, **1987**, *10*, 127-129.
- [47] Guy-Grand B., Munger R., Lagrue G., Wurtman R.J., Excès de poids et sevrage tabagique, *Sem. Hôp. Paris*, **1990**, *66*(39,40), 2233-2237.
- [48] Linkins R.W., Comstock G.W., Depressed mood and development of cancer, *American Journal of Epidemiology*, **1990**, *132*(5), 962-972.